



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 056 114
A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: 81110105.4

⑮ Int. Cl.³: **C 07 D 213/74**, C 07 D 401/12,

⑯ Anmeldetag: 03.12.81

A 61 K 31/44

// C07D213/75

⑰ Priorität: 10.01.81 DE 3100516

⑯ Anmelder: **C.H. BOEHRINGER SOHN**, Postfach 200,
D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)

⑳ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.07.82
Patentblatt 82/29

⑯ Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR IT LI LU NL SE
AT

⑰ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

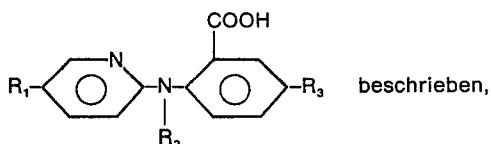
⑯ Anmelder: Boehringer Ingelheim International G.m.b.H.,
D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten: GB

⑯ Erfinder: Schromm, Kurt, Dr., In der Dörrwiese 35,
D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)
Erfinder: Mentrup, Anton, Dr., Steinernstrasse 25,
D-6503 Mainz-Kastel (DE)
Erfinder: Renth, Ernst-Otto, Dr., Frankenstrasse 11,
D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)
Erfinder: Fügner, Armin, Dr., Im Hippel 31,
D-6535 Gau-Algesheim (DE)

⑯ Pyridylaminobenzoësäuren, ihre Herstellung und Verwendung.

⑯ Es wurden Verbindungen der Formel



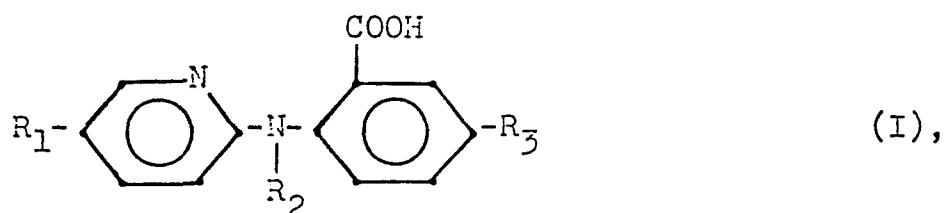
A 1
114 A1
EP 0 056 114 0
in der R₁ eine (CH₃)₂CH-, C₂H₅- CH(CH₃)- oder (C₂H₅)₂CH-Gruppe, R₂ Wasserstoff, Formyl oder Acetyl und R₃ Carboxyl oder Tetrazol-5-yl bedeutet, sowie ihre Salze, die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung. Die Verbindungen zeigen vor allem antiallergische Wirkung und können daher besonders bei der Behandlung und Prophylaxe allergischer Krankheiten angewendet werden.

COMPLETE DOCUMENT



- 1 Die Erfindung betrifft neue Pyridylaminobenzoësäuren der
Formel

5



- 10 in der

R_1 für eine der Gruppen
 $\begin{array}{c} -CH-CH_3, \quad -CH-C_2H_5 \quad \text{oder} \quad -CH-C_2H_5, \\ CH_3 \qquad \qquad CH_3 \qquad \qquad C_2H_5 \end{array}$

- 15 R_2 für Wasserstoff, -CHO oder $-CO-CH_3$

und

R_3 für $-COOH$ oder

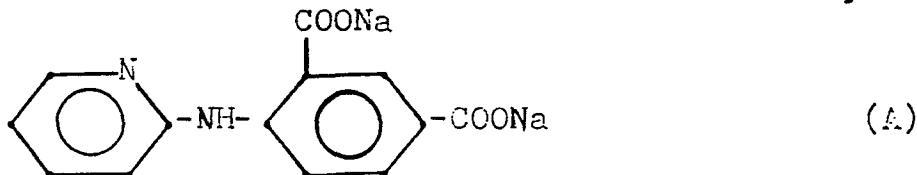
- 20 steht,

sowie ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

Die neuen Verbindungen sind für therapeutische Zwecke ver-
wendbar und können auch als Zwischenprodukte für die Her-
stellung von pharmazeutischen Wirkstoffen und Präparaten
dienen. Hervorzuheben ist die starke antiallergische
Wirkung der Verbindungen der Formel I.

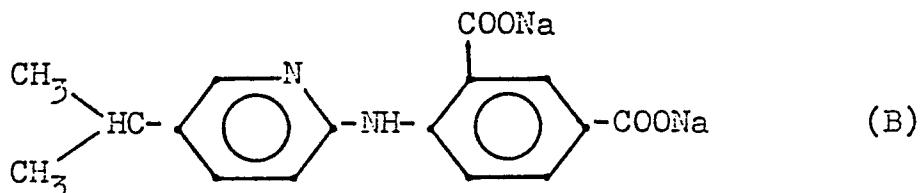
- 30 Aus der deutschen Offenlegungsschrift 27 35 919 sind ver-
wandte Verbindungen bekannt, beispielsweise die Verbindung
der Formel

35



- 1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen jedoch eine überraschend hohe Überlegenheit in der antiallergischen Wirkung. Beispielsweise liegt die ED₅₀ [mg/kg] an der Ratte im PCA-Test für die erfindungsgemäße Verbindung

5



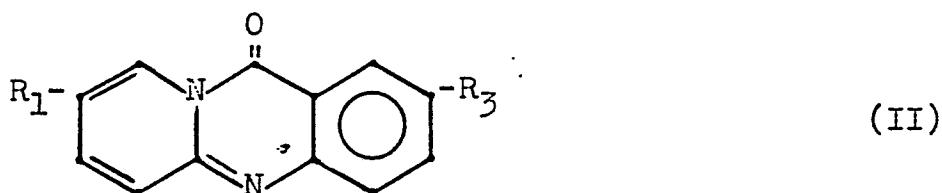
10

bei oraler Substanzgabe ca. 100-mal niedriger als für die Verbindung A.

- 15 Die Verbindungen der Formel I werden nach üblichen Verfahren hergestellt.

1. Man behandelt eine Verbindung der Formel

20



25

in der R₁ und R₃ die obige Bedeutung haben, mit basischen Stoffen, z.B. Alkalilauge, etwa wäßriger Natronlauge. Gegebenenfalls wird anschließend die Aminogruppe nach üblichen Methoden formyliert oder acetyliert.

30

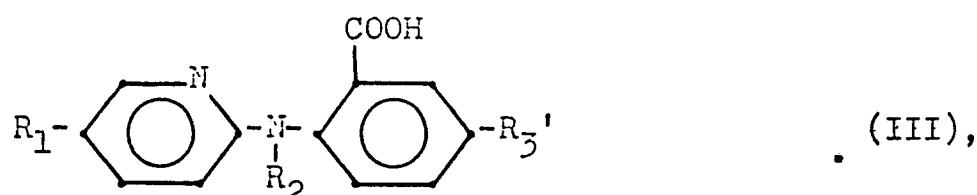
Die Ringöffnung kann bei niedrigen Temperaturen erfolgen, wird jedoch zweckmäßig unter Erwärmen, gewünschtenfalls bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, durchgeführt.

2. Man wandelt in einer Verbindung der Formel

35

1

4



5

in der R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben und R_3' für eine Vorstufe von R_3 steht, die Gruppe R_3' in die Gruppe R_3 um.

10

R_3' kann insbesondere eine Estergruppe -COOR oder eine Säureamidgruppe -CONR'R" oder die CN-Gruppe darstellen. Durch Hydrolyse, insbesondere mit Basen, erhält man Verbindungen der Formel I. Aus Verbindungen der Formel III mit R_3' gleich CN erhält man durch Azid-Addition solche Endprodukte, in denen R_3 den Tetrazol-5-yl-Rest bedeutet.

15

Bei den Estergruppen kann R den Kohlenwasserstoffteil eines beliebigen Alkohols bedeuten, der unter den Reaktionsbedingungen ausreichend beständig ist; jedoch bedeutet R bevorzugt einen niederen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten Benzylrest.

20

Auch R' und R'' , die gleich oder verschieden sein können, können beliebige, unter den Reaktionsbedingungen ausreichend stabile, gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste bedeuten. Bevorzugt stehen sie für Wasserstoff, niedere aliphatische Reste oder gegebenenfalls substituierte Benzylreste.

25

Die Umwandlung der Gruppe R_3' in R_3 erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Hydrolyse wird bevorzugt mit wäßrigen Alkalilaugen durchgeführt. Auch die Verwendung bzw. Mitverwendung von organischen Lösungsmitteln, die unter den Re-

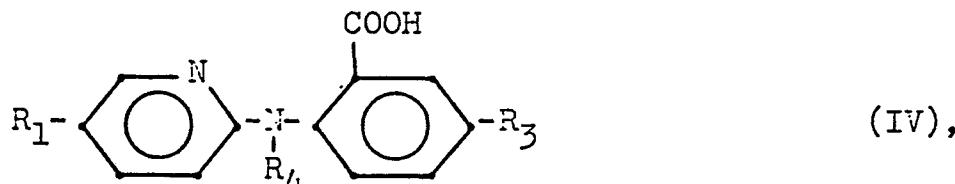
30

35

1 akzessionsbedingungen ausreichend beständig sind, ist möglich.

3. Man spaltet aus einer Verbindung der Formel

5



10

in der R_4 einen von der Aminogruppe abspaltbaren Rest bedeutet, diesen Rest nach üblichen Methoden ab. R_4 steht vorzugsweise für einen Carbonsäurerest, insbesondere den Rest einer niederen aliphatischen

15 Carbonsäure, oder einen gegebenenfalls substituierten Benzylrest. Je nach seiner Art wird der Rest R_4 hydrolytisch, insbesondere mit Basen, oder hydrogenolytisch in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren entfernt. Man erhält Verbindungen I mit R_2 gleich H.

20

Die Ausgangsstoffe der Formeln II bis IV können als freie Säuren oder als Salze für die erfindungsgemäßen Umsetzungen verwendet werden.

25 Die Ausgangsstoffe werden nach üblichen Methoden erhalten.

30 Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen sind therapeutisch verwendbar oder dienen als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneistoffen. Hervorzuheben ist ihre antiallergische Wirkung. Diese kann für die Prophylaxe und Behandlung von allergischen Krankheiten wie Asthma oder auch bei Heufieber, Conjunctivitis, Urticaria, Ekzemen, atopischer Dermatitis ausgenutzt 35 werden. Die Verbindungen zeigen außerdem muskelrelaxierende, bronchodilatorische und vasodilatorische Wirkung. Bei der wichtigsten Anwendung, der Asthma-

1 Propylaxe, sind als Vorteile gegenüber dem Handelsprodukt Cromoglycinsäure die längere Wirkungsdauer und vor allem die orale Wirksamkeit zu nennen. Für die Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicherweise mit Hilfs- und Trägerstoffen zu gebräuchlichen galenischen Zubereitungen verarbeitet, z.B. zu Kapseln, Tabletten, Dragées, Lösungen, Suspensionen für die orale Anwendung; zu Aerosolen für die pulmonale Gabe; zu sterilen isotonischen wäßrigen Lösungen für die parenterale Anwendung und zu Cremes, Salben, Lotionen, Emulsionen oder Sprays für die lokale Applikation. Die Einzeldosis hängt, außer von der Wirksubstanz, von der Indikation (z.B. der Beschaffenheit des allergischen Zustandes) und der Anwendungsweise ab. Im allgemeinen beträgt die Dosis pro kg Körpergewicht bei der pulmonalen Anwendung etwa 1 - 50 µg, bei der intravenösen Anwendung etwa 10 - 1000 µg, bei der oralen Anwendung etwa 0,05 bis 5 mg. Nasal oder okular werden etwa 0,02 bis 5 mg angewendet.

Beispiele für die pharmazeutischen Präparate mit erfindungsgemäßen Wirkstoffen:

25 Tabletten

Zusammensetzung:

a) 4-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)iso-

phthalsäure-dinatriumsalz 0,010 g

Stearinsäure 0,001 g

30 Traubenzucker 0,189 g

0,200 g

b) 2-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)-

5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoësäure-

35 dinatriumsalz 0,020 g

Stearinsäure 0,002 g

Traubenzucker 0,228 g

0,250 g

1 Die Bestandteile werden in üblicher Weise verarbeitet und zu Tabletten von 200 mg verpreßt.

5 Salbe

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,200 g
rauchende Salzsäure	0,010 g
Natriumpyrosulfat	0,050 g

10 Gemisch aus gleichen Teilen Cetyl-

alkohol und Stearylalkohol	20,000 g
weiße Vaseline	5,000 g
künstliches Bergamotteöl	0,075 g
destilliertes Wasser	ad 100,000 g

15

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Inhalationsaerosol

20 Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,5 Gew.-%
Sojalezithin	0,2 Gew.-%
Treibgasmischung (Frigen 11,12 und 114)	99,3 Gew.-%

25 Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter mit Dosierventil abgefüllt. Der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,5 mg abgegeben wird.

30

35

1 Ampullen (Injektionslösungen)

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,50 Gew.-%
Natriumpyrosulfit	0,10 Gew.-%
5 Dinatriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure	0,05 Gew.-%
Natriumchlorid	0,85 Gew.-%
doppelt destilliertes Wasser	98,50 Gew.-%

- 10 Wirkstoff und Hilfsstoffe werden in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit der notwendigen Menge Wasser auf die angegebene Konzentration gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 1 ml-Ampullen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 5 mg Wirkstoff.

20 Für die Anwendung als Aerosol können die erfindungsge-mäßen Wirkstoffe auch in mikronisierter Form (Teilchengröße im wesentlichen etwa 2 - 6 μm), gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Trägerstoffe, etwa Lactose, in Hartgelatine-Kapseln gefüllt werden. Zur Applikation dienen übliche Geräte für die Pulverinhalation.

- 25 In jede Kapsel werden z.B. 0,2 bis 5 mg Wirkstoff und 0 bis 40 mg Lactose eingefüllt.

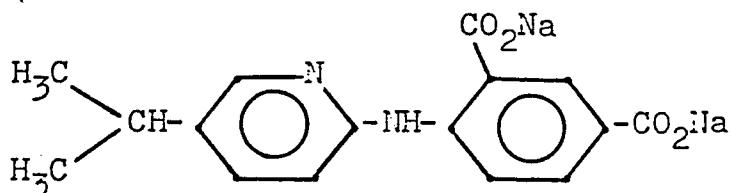
30 Die Herstellung der neuen Verbindungen ist in den nach-stehenden Beispielen näher erläutert.

- 35 Zur zusätzlichen Charakterisierung wurden UV-Spektren von den Verbindungen aufgenommen. Es wurden die langwelligen Absorptionsbanden ausgewählt und die Absorptionen im Maximum als λ_{max} [nm] mit den dazugehörigen molaren logarithmischen Extinktionskoeffizienten $\log_e \epsilon$ angegeben.

1 Beispiel 1

4-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)isophthalsäure-dinatriumsalz

5



- 10 2,0 g 8-Isopropyl-11-oxo-11H-pyridol[2,1-b]chinazolin-2-carbonsäure werden mit 14,2 ml normaler Natronlauge 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Es entsteht eine klare Lösung. Danach wird das Wasser mit Toluol azeotrop abdestilliert. Die Kristalle werden in Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und im Vakuum bei 60°C getrocknet.
- 15 Man erhält 2,4 g der Titelverbindung, die mit 1 Mol Kristallwasser kristallisiert.

Analyse: C₁₆H₁₄N₂O₄Na₂ x 1H₂O

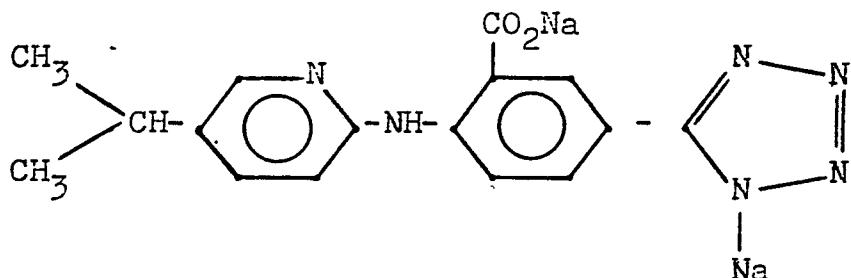
20

	C %	H %	N %	λ_{max} [nm]	log ε
ber.:	53,04	4,42	7,73	330	4,31
gef.:	52,27	4,40	7,46	290	4,22

25 Beispiel 2

2-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoësäuredinatriumsalz

30

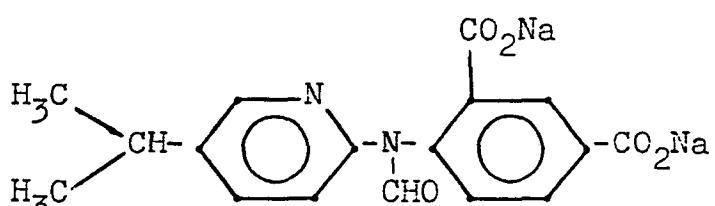


- 35 6,0 g 2-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)5-cyanobenzoësäure natriumsalz, 1,8 g Natriumazid und 1,5 g Ammoniumchlorid werden in 70 ml Dimethylformamid 12 Stunden auf 100°C erhitzt. Die anorganischen Bestandteile werden dann abge-

- 1 trennt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethanol-Ether verrieben, wobei die gewünschte Verbindung kristallisiert.
- 5 In analoger Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

N-Formyl-N-(5-Isopropylpyridyl-2)-4-aminoisophthalsäure-dinatriumsalz

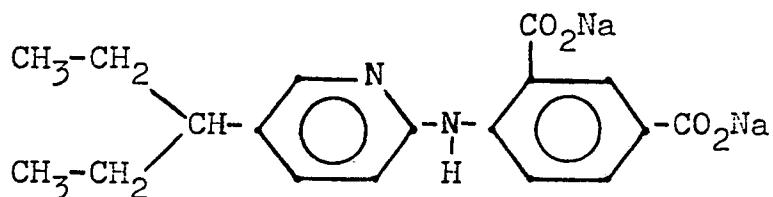
10



15

4-(5-Pentyl-3-pyridyl-2-amino)isophthalsäure-dinatriumsalz

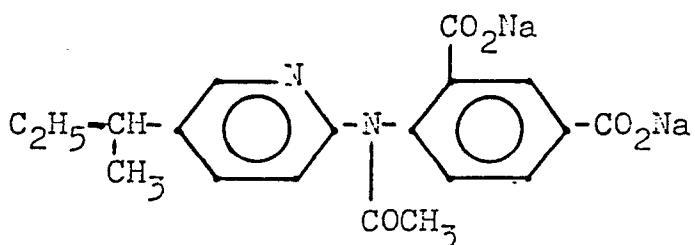
20



25

N-Acetyl-N-(5-Butyl-2-pyridyl-2)-4-aminoisophthalsäure-dinatriumsalz

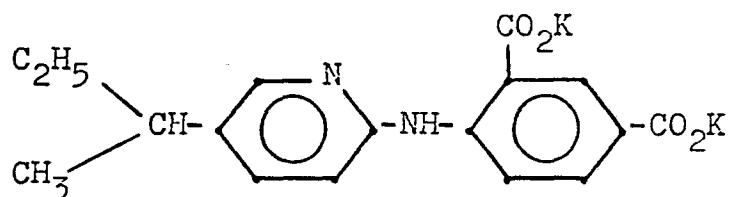
30



35

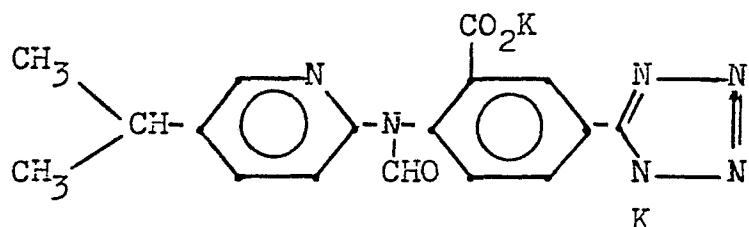
1 4-(5-Butyl-2-pyridyl-2-amino)-isophthalsäure-dikaliumsalz

5



10 N-Formyl-N-(5-Isopropylpyridyl-2)-2-amino-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoësäure-dikaliumsalz

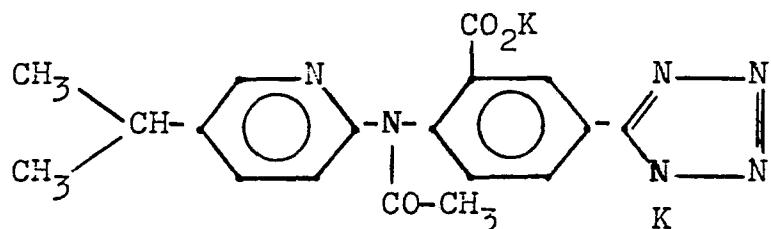
15



20

N-Acetyl-N-(5-Isopropylpyridyl-2)-2-amino-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoësäure-dikaliumsalz

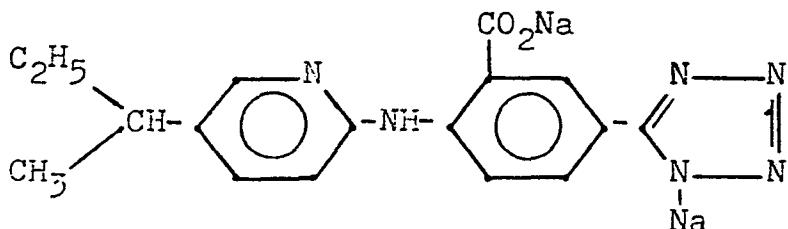
25



30

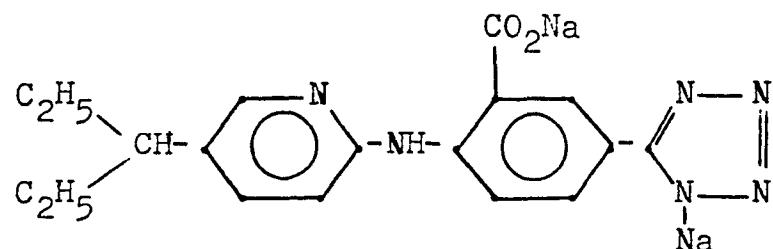
2-(5-Butyl-2-pyridyl-2-amino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoësäure-dinatriumsalz

35



1 2-(5-Pentyl-3-pyridyl-2-amino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-
benzoësäure-dinatriumsalz

5



10

15

20

25

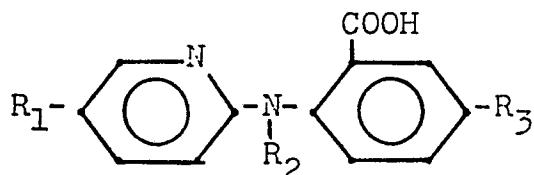
30

35

1 Patentansprüche

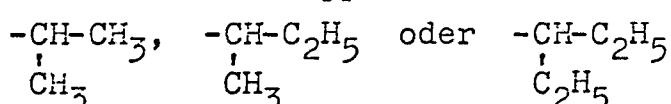
1. Verbindungen der Formel

5

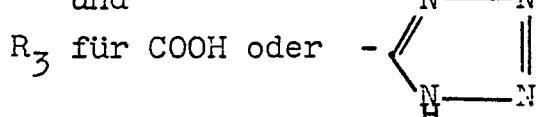


(I),

in der

10 R_1 für eine der Gruppen

15

 R_2 für Wasserstoff, $-\text{CHO}$ oder $-\text{CO}-\text{CH}_3$
und

steht, sowie ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

20

2. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1.

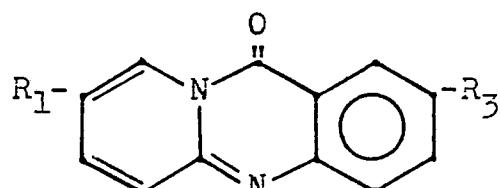
25

3. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bei der Prophylaxe oder Bekämpfung allergischer Krankheiten.

30

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) bei einer Verbindung der Formel

35



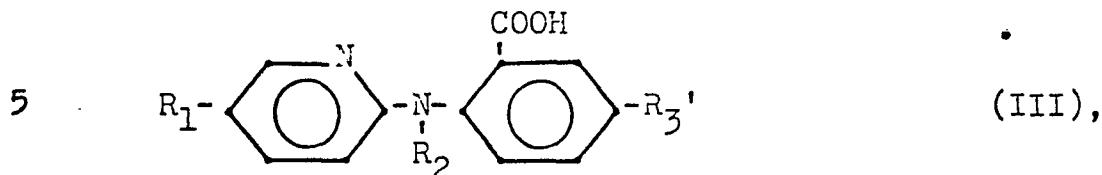
(II)

35

durch Behandlung mit basischen Stoffen eine Ringöffnung bewirkt und gewünschtenfalls anschließend die Aminogruppe formyliert oder acetyliert

1 oder daß man

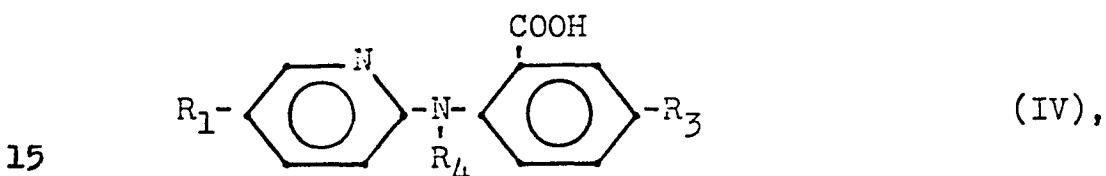
b) bei einer Verbindung der Formel



in der R_3' eine Vorstufe von R_3 bedeutet, die Gruppe R_3' in die Gruppe R_3 umwandelt

10 oder daß man

c) aus einer Verbindung der Formel



in der R_4 eine von der Aminogruppe abspaltbare Gruppe bedeutet, die Gruppe R_4 abspaltet.

20 5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 für die Isopropylgruppe, R_2 für Wasserstoff und R_3 für die Carboxylgruppe steht, und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

25 6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 für die Butyl-2-gruppe, R_2 für Wasserstoff und R_3 für die Carboxylgruppe steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, 30 daß R_1 für die Pentyl-3-gruppe, R_2 für Wasserstoff und R_3 für die Carboxylgruppe steht.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, 35 daß R_1 für die Isopropylgruppe, R_2 für Wasserstoff und R_3 für die Tetrazol-5-ylgruppe steht.

1 9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß R_1 für die Butyl-2-gruppe, R_2 für Wasserstoff und
 R_3 für die Tetrazol-5-ylgruppe steht.

5

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß R_1 für die Pentyl-3-gruppe, R_2 für Wasserstoff und
 R_3 für die Tetrazol-5-ylgruppe steht.

10

15

20

25

30

35

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,X	<p><u>DE - A1 - 2 735 919</u> (C.H. BOEHRINGER) * Ansprüche 1 bis 4 *</p> <p>---</p>	1-4	C 07 D 213/74 C 07 D 401/12 A 61 K 31/44 //C 07 D 213/75
A	<p><u>US - A - 4 186 204</u> (R.G. HARRISON et al.) * Ansprüche 1, 19, 22 * & DE - A - 2 625 227 ---</p>	1-3	
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Band 14, Nr. 5, 1971 Washington D.M. BAILEY et al. "Effect of 2-anilinopyridines on Protein Synthesis" Seiten 439 bis 443 * Seite 440, Verbindung Nr. 7 *</p> <p>-----</p>	1	A 61 K 31/44 C 07 D 213/74 C 07 D 213/75 C 07 D 257/04 C 07 D 401/12
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	01-04-1982	FROELICH	